

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2002年3月14日 (14.03.2002)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 02/19975 A1

(51)国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 7/06, 45/00, A61P 17/14,  
43/00 // A61K 31/506, 31/519, 31/505, 31/47, 31/4365,  
31/472, 31/4188, 31/437, 31/5377, 31/52, C07D 215/42,  
217/22, 239/42, 239/48, 401/04, 471/04, 473/34, 487/04,  
495/04, 498/04, 513/04

Seiji) [JP/JP]. 金子勝美 (KANEKO, Katsumi) [JP/JP];  
〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号 日本医  
科大学内 Tokyo (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP01/07537

(74)代理人: 弁理士 志賀正武, 外 (SHIGA, Masatake et  
al.); 〒169-8925 東京都新宿区高田馬場三丁目23番3  
号 ORビル Tokyo (JP).

(22)国際出願日: 2001年8月31日 (31.08.2001)

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25)国際出願の言語: 日本語

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26)国際公開の言語: 日本語

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(30)優先権データ:  
特願2000-269291 2000年9月5日 (05.09.2000) JP

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイドスノート」を参照。

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 大正製薬  
株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号  
Tokyo (JP).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 池田明子  
(IKEDA, Akiko) [JP/JP]. 奥山茂 (OKUYAMA,  
Shigeru) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目  
24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 芝崎保  
(SHIBASAKI, Tamotsu) [JP/JP]. 川名誠司 (KAWANA,

(54)Title: HAIR GROWTH STIMULANTS

A1 (54)発明の名称: 育毛剤

(57)Abstract: Hair growth stimulants containing a corticotropin release factor (CRF) 1 receptor antagonist as the active ingredient.

(57)要約:

WO 02/19975 A1  
本発明はコルチコトロピン放出因子(CRF)1受容体アンタゴニストを有効  
成分とする育毛剤に関する。

## 明細書

## 育毛剤

## 技術分野

本発明は、脱毛症の治療及び／又は予防に用いることのできる、コルチコトロピン放出因子（C R F）1受容体アンタゴニストを有効成分とする育毛剤に関する。

## 背景技術

毛組織は皮膚付属器官の一つであり、その構成細胞は皮膚表皮に由来する上皮系細胞と真皮間葉系細胞とに大きく分類される。毛の本体は、上皮系の毛包角化細胞の増殖／分化（角化）により形成される。一方、真皮間葉系の毛乳頭細胞は、上皮系細胞への情報伝達を介して毛の成長を調節していると考えられている。

毛の成長には成長期、退行期、休止期からなる毛周期が存在する。成長期の発達した毛包においては、毛包角化細胞が盛んに増殖／分化して毛を形成している。退行期に入ると毛包角化細胞の増殖は停止し、毛包はアポトーシスにより退縮していく。休止期毛包は完全に萎縮した状態であるが、何らかのシグナルが入ると毛包角化細胞が再び増殖を開始して毛包を形成し、新たな毛の成長が始まる。このように、毛包角化細胞の増殖、分化、アポトーシスを介して毛周期は繰り返されているが、このサイクルを調節する分子機構は十分に解明されていない。

従来の育毛剤の有効成分としては、ビタミンE誘導体、センブリエキス、塩酸カプロニウム、チクセツニンジンチンキなどの血流促進剤、ニコチン酸アミド、パントテニールエチルエーテル、ペントグリカン酸グリセリドなどの細胞活性促進剤、グリチルレチン酸、アラントインなどの抗炎症剤などが知られている。これらの有効成分を組み合わせた育毛剤が開発されており、脱毛症の治療及び／又は予防に使用されているが、その効果は十分とはいえない。

また、ミノキシジルを有効成分とした育毛剤は、壮年性脱毛症における発毛効果、脱毛の進行予防効果が認められている。しかし、壮年性脱毛症以外の脱毛症、

例えば老人性脱毛症、円形脱毛症などにおける効果は十分とはいえず、新たな育毛剤の開発が求められている。

ところで、C R F 及びC R F受容体は、マウス背部皮膚の毛組織においてその発現が認められている。C R Fは毛包角化細胞に、またC R F受容体は毛包角化細胞と毛乳頭細胞に発現しており、それらの発現量は退行期毛／休止期毛よりも成長期毛において高いことが明らかにされている（F A S E B 1 2, 2 8 7 – 2 9 7 (1 9 9 8)）。しかしながら、毛組織におけるC R Fの役割については明確にされておらず、C R F 及びC R F受容体アンタゴニストが毛包角化細胞／毛乳頭細胞、さらに毛の成長にどのような影響を及ぼすのかは全く不明である。

そして、国際特許出願公開WO 9 5 / 3 4 5 6 3, WO 9 4 / 1 3 6 4 3, WO 9 4 / 1 3 6 7 7, WO 9 4 / 1 3 6 7 6, WO 9 5 / 3 3 7 5 0, WO 9 6 / 3 5 6 8 9, WO 9 7 / 2 9 1 0 9, WO 9 7 / 2 9 1 1 0, WO 9 8 / 3 5 1 0, WO 9 8 / 8 8 4 6, WO 9 8 / 8 8 4 7, WO 9 8 / 2 7 0 6 6, WO 9 8 / 2 9 3 9 7, WO 9 8 / 3 5 9 6 7, WO 9 8 / 4 2 7 0 6, WO 9 8 / 4 2 6 9 9, WO 9 8 / 4 7 8 7 4, WO 9 8 / 4 7 9 0 3, WO 9 9 / 1 4 5 4, WO 9 9 / 1 0 3 5 0, WO 9 9 / 3 8 8 6 8, WO 9 9 / 4 0 0 8 9, WO 9 9 / 4 5 0 0 7, WO 9 9 / 5 1 6 0 8, WO 9 9 / 5 1 5 9 9, WO 0 0 / 1 1 0 0 3, WO 0 0 / 1 6 9 7 の各公報にはC R F受容体アンタゴニスト活性を有し、コルチコトロピン放出因子により促進又は誘因される疾患の治療、又は関節炎、喘息及びアレルギーといった炎症性疾患、不安、うつ病、摂食障害、アルツハイマー病、分裂病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、そう病、心身症、老年痴呆、パニック障害、ジルデアツーレット病、更年期障害、月経前症候群疲労症候群、頭痛、疼痛、癌、クローン病、瘻性結腸及び過敏性結腸を含む過敏性腸症候群、免疫機能不全、ヒト免疫不全ウイルス（H I V）、感染症、胃腸疾患、神経性食欲不振のような食事障害、出血性ストレス、薬物及びアルコール依存、薬物中毒、ストレス誘発性精神病的エピソード、不妊症、頭部外傷、脊髄外傷、虚血性ニューロン損傷、甲状腺機能障害症候群、てんかん、発作、筋肉けいれん、尿失禁、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症などの疾患の治療薬として用いる化合物が開示されているが、上記のいずれの公報にも

3

C R F受容体アンタゴニスト活性を有する化合物が脱毛症の治療及び／又は予防に使用できることについては何ら記載はない。

## 発明の開示

本発明の目的は、新規な作用機序による育毛剤を提供することにある。本発明の目的は、C R F 1受容体アンタゴニストを有効成分とする育毛剤又はC R F 1受容体アンタゴニストの育毛剤の製造のための使用によって達成される。本発明の育毛剤の有効成分であるC R F 1受容体アンタゴニストは式(I)



[上記式中、

Aは式 $CHR^1R^2$ （式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基を示す）で表される基、

式 $NR^1R^2$ （式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同義である）で表される基、

式 $NHCHR^1R^2$ （式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同義である）で表される基、

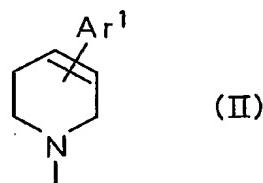
式 $OR^3$ （式中、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基を示す）で表される基、

ピペリジノ基、

モルホリノ基、

ピペラジノ基、又は、

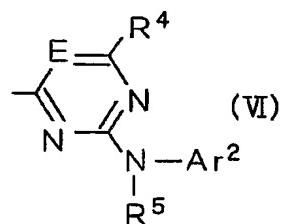
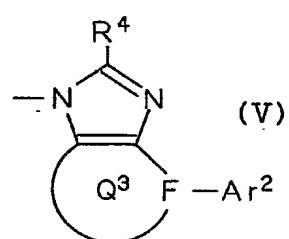
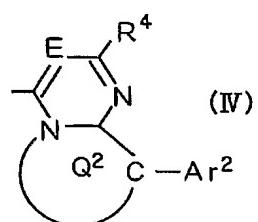
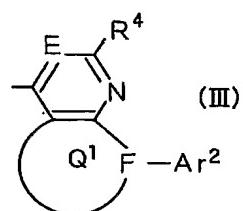
下記式(II)

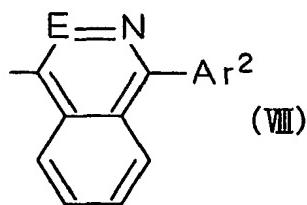
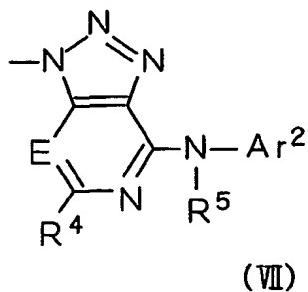


(式中、 $Ar^1$ はハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基及びトリフ

<sup>4</sup>  
ルオロメチル基から選ばれる同一もしくは異なる置換基を1～3個有するか、もしくは置換基を有しないアリール基又はヘテロアリール基を示す)で表される基のいずれかであり、並びに、

Zは下記式(III)～(VIII)





(各式中、

$R^4$  及び  $R^5$  は、それぞれ、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基を示す) で表される基を示し；

$Ar^2$  はハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基及び式 $N(R^7)R^8$  (式中、 $R^7$  及び  $R^8$  は同一又は異なって水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を示す) で表される基から選ばれる同一もしくは異なる置換基を 1 ~ 3 個有するか、もしくは置換基を有しないフェニル基を示し；

環  $Q^1$  はハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基及びチオキソ基から選ばれる同一もしくは異なる置換基を 1 ~ 3 個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、イソオキサゾール環、イソチアゾール環、ピラゾール環、フラン環、チオフェン環、チアゾリン環、イミダゾリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、トリアゾール環又はピロール環を示し；

環  $Q^2$  はハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキル基から選ばれる置換基を有するか、もしくは置換基を有しないピロール環、イミダゾール環又はピラゾール環を示し；

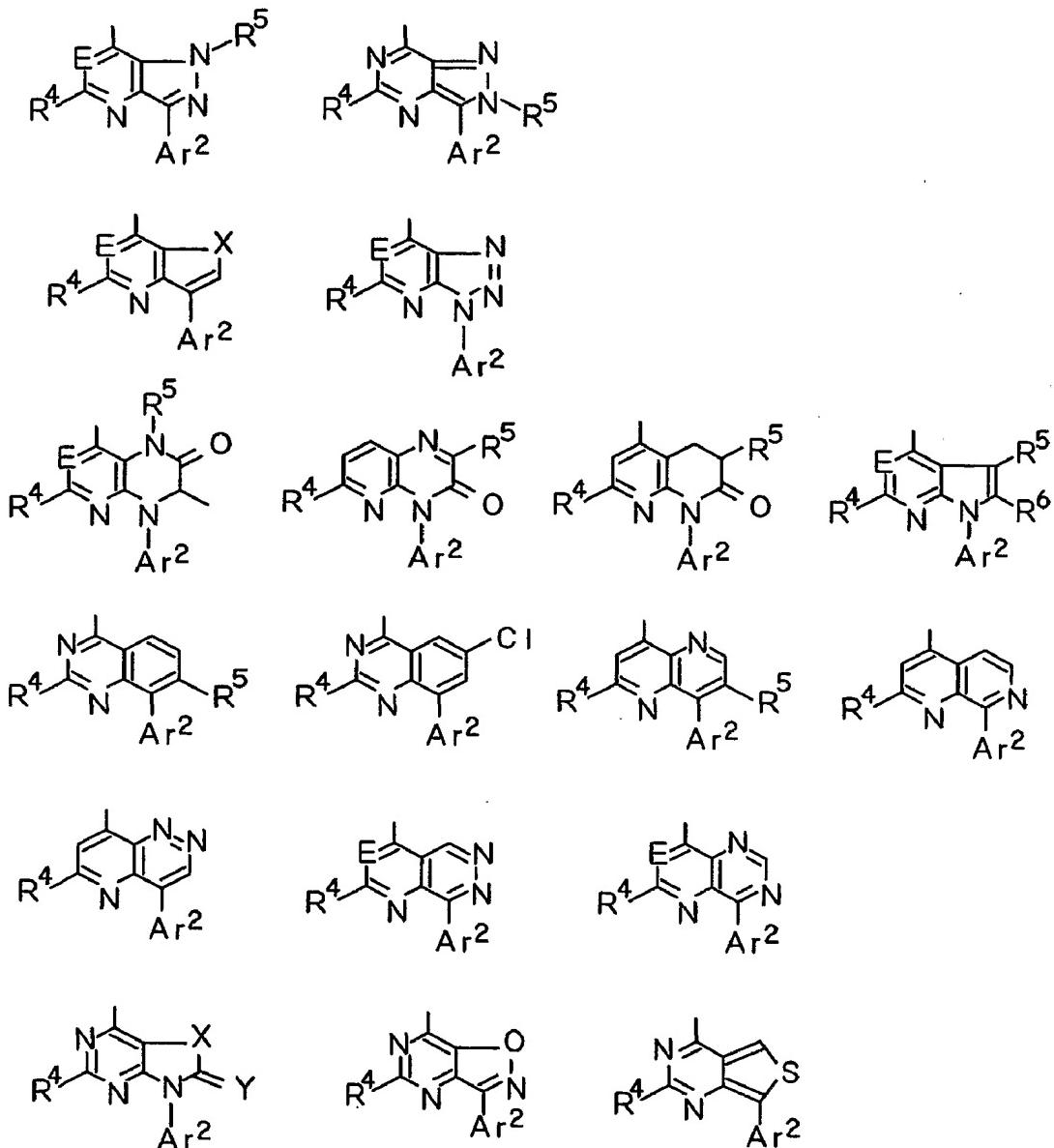
環  $Q^3$  はハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基及びチオキソ基から選ばれる同一もしくは異なる置換基を 1 ~ 3 個有するか、もしくは置換基を有しないピラ

ゾール環又はピリミジン環を示し；

EはN又はCHを示し；及び

FはN又はCを示す)で表されるヘテロ環基のいずれかである]により表される化合物、その医薬上許容される塩又は水和物であることが好ましい。

また、前記式(III)で表されるヘテロ環基は

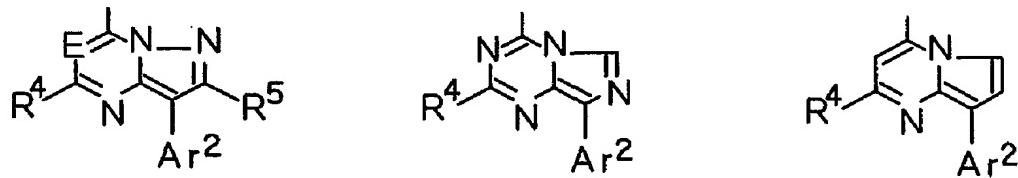


[各式中、Ar<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記と同義であり、R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基又はC<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、

7

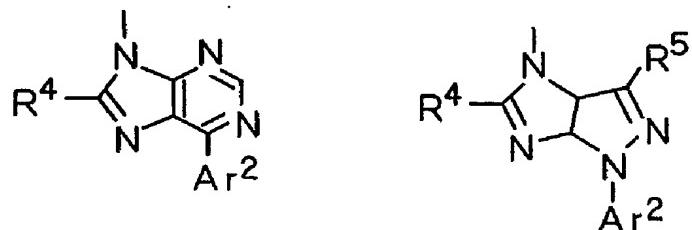
XはS又はN—R<sup>5</sup>を示し、及び、YはO又はSを示す] のいずれかとすることができる。

式(IV)で表されるヘテロ環基は



[各式中、Ar<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記と同義である] のいずれかとができる。

また、式(V)で表されるヘテロ環基は



[各式中、Ar<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記と同義である] のいずれかとができる。

より具体的には、式(I)の化合物は、

2-[N-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン、  
 2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン、  
 2-[N-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[5-(2-メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン、  
 6-[4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-

8

1-イル] - 2-メチル-9- (2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)  
プリン、  
 4- (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 2, 5-ジメチル-7- (2, 4, 6  
-トリメチルフェニル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン、  
 4- (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 2, 5, 6-トリメチル-7- (2,  
4, 6-トリメチルフェニル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン、  
 7- [ビス- (2-メトキシエチル) アミノ] - 3- (2-ブロモ-4-イソブ  
ロピルフェニル) - 5-メチル-3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-  
d] ピリミジン、  
 2- (N-シクロプロピルメチル-N-プロピル) アミノ-4- (2, 4, 6-  
トリメチルフェニル) アミノ-6-メチル- [1, 3, 5] トリアジン、  
 4- (N-シクロプロピルメチル-N-プロピル) アミノ-6- (2, 4, 6-  
トリクロロフェニル) アミノ-2, 5-ジメチルピリミジン、  
 5-クロロ-4- (N-シクロプロピルメチル-N-プロピル) アミノ-6-  
(2, 4, 6-トリクロロフェニル) アミノ-2-メチルピリミジン、  
 2- [N- (2-ブロモ-4, 6-ジメトキシフェニル) -N-エチル] アミノ  
-4, 6-ジメチルピリミジン、  
 2- [N- (2-ブロモ-4, 6-ジメトキシフェニル) -N-エチル] アミノ  
-4-メチル-6-モルホリノ- [1, 3, 5] トリアジン  
 7- (2-ブロモ-4, 6-ジメトキシフェニル) - 2, 4-ジメチル-7H-  
ピロロ [2, 3-d] ピリミジン、  
 7- (N-シクロプロピルメチル-N-プロピル) アミノ-2, 5-ジメチル-  
3- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) - 2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリ  
ミジン、  
 4- [N- (1-エチルプロピル) アミノ] - 2-メチル-8- (2, 4, 6-  
トリメチルフェニル) キノリン、  
 4- (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) - 2-メチル-8-  
(2, 4-ジクロロフェニル) キノリン、  
 5-メチル-7- (N, N-ジプロピルアミノ) - 3- (2, 4, 6-トリメチ

ルフェニル) チエノ [3, 2-b] ピリジン、  
7-(1-エチルプロポキシ)-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、  
7-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2, 5-ジメチル-3-(2, 4-ジクロロフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、  
7-[N-(2-メトキシエチル)-N-プロピルアミノ]-2, 5-ジメチル-3-(2, 4-ジメトキシフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、  
7-[N-(1-エチルプロピル) アミノ]-2, 5-ジメチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、  
4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) イソキノリン、  
3-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-メチル-7-(N, N-ジプロピルアミノ) ピロロ [1, 2-a] ピリミジン、  
6-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-9-ジシクロプロピルメチル-8-エチルプリン、  
5-エチル-3-メチル-4-(1-メチルブチル)-1-(2, 4, 6-トリクロロフェニル)-1, 3a, 4, 6a-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピラゾール、  
5-エチル-3-メチル-4-(1-メチルブチル)-1-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-1, 3a, 4, 6a-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピラゾール、  
3-[(R)-(1-メトキシメチル) プロピル]-5-メチル-7-(2-ブロモ-4-イソプロピル-6-メトキシフェニル) アミノ-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジン、  
3-(1-プロピル) ブチル-5-メチル-7-(2-ブロモ-4-イソプロピル-6-メトキシフェニル) アミノ-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジン、  
1-(1-エチル) プロピル-6-メチル-4-(2-クロロ-4, 6-ジメチルフェニル) アミノ-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] ピリジン、

10

1 - (1-エチル) プロピル-6-メチル-4- (2, 4-ジプロモフェニル) アミノ-1H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] ピリジン、  
 1 - (1-メトキシメチル) プロピル-6-メチル-4- (2-メチル-4-メトキシフェニル) アミノ-1H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] ピリジン、  
 4 - (1-メトキシメチル-2-メトキシエチルアミノ) -2, 7-ジメチル-8 - (2, 4-ジクロロフェニル) -ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン、  
 5-メチル-7- (N, N-ジプロピルアミノ) -2-メチル-3- (2, 4-ジクロロフェニル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、  
 3 - (2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル) -5-メチル-7-モルホリノーチアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2-チオン、  
 9 - (2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル) -6 - (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) -2, 7-ジメチル-7, 9-ジヒドロプリン-8-オノン、  
 9 - (2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル) -6 - (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) -2, 7-ジメチル-7, 9-ジヒドロプリン-8-チオン、  
 4 - (1-エチルプロポキシ) -2, 6-ジメチル-2- (2, 4, 6-トリメチルフェニノキシ) ピリミジン、  
 4-ピペラジニル-3, 6-ジメチル-1- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピロロ [2, 3-b] ピリジン、及び  
 3 - (2, 4-ジクロロフェニル) -5-メチル-7- (3-ペンチル) アミノ-イソオキサゾール [4, 5-d] ピリミジン  
 からなる群から選択されることが好ましい。

本発明の各化学式における用語の定義は以下の通りである。本発明において、「C<sub>n-m</sub>」とは、その後に続く基がn～m個の炭素原子を有することを示す。

C<sub>1-10</sub>アルキル基及びC<sub>1-6</sub>アルキル基とは、それぞれ、炭素数1～10及び1～6の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、

<sup>11</sup>  
プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、1-エチルプロピル基、t-ブチル基などである。

C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基とは、炭素数3～8の環状アルキル基を示し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などである。

C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-10</sub>アルキル基は、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基とC<sub>1-10</sub>アルキル基が複合した形態を有している。同様に、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基は、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基とC<sub>1-6</sub>アルキル基が複合した形態を有している。これらの例としては、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などが挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルコキシ基とは、炭素数1～6の直鎖状又は分岐鎖状アルコキシ基を指し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、1-エチルプロポキシ基、t-ブトキシ基などである。

C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基とC<sub>1-10</sub>アルキル基が複合した形態を有している、したがって、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基の例には、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、エトキシメチル基、イソプロポキシエチル基、シクロプロポキシエチル基などが挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基とは、炭素数1～6の直鎖状又は分岐鎖状アルキルチオ基を指し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、イソプロピルチオ基、イソブチルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、t-ブチルチオ基などである。

アリール基は、フェニル基、ナフチル基等であり、好ましくはフェニル基である。ヘテロアリール基は、例えば、チエニル基、フラニル基等である。

A<sub>r</sub><sup>1</sup>の具体的な例としては、フェニル基、2-チエニル基、2-フリル基、3-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基などが挙げられる。

12

また、 $A r^2$ の具体的な例としては、2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル基、2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、2, 4, 6-トリクロロフェニル基、2-メチル-4-メトキシフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2, 4-ジメトキシ-6-ブロモフェニル基、2-メチル-4-メトキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、2-ブロモ-4, 6-ジメトキシフェニル基、2-クロロ-4-メトキシフェニル基、2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル基、2-クロロ-4, 6-ジメチルフェニル基、2-ブロモ-4-イソプロピル-6-メトキシ基などが挙げられる。

本発明において医薬上許容しうる塩とは塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸などの無機酸との塩、酢酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸などの有機酸との塩が挙げられる。本発明のCRF1受容体アンタゴニストの範疇には、当該CRF1受容体アンタゴニストの水和物（1水和物、2水和物、1/2水和物、3水和物など）も含まれる。また、CRF1受容体アンタゴニストが不斉原子を含む場合には、ラセミ混合物または光学活性体として使用することができる。更に、少なくとも2つの不斉炭素原子を有する場合には、本発明のCRF1受容体アンタゴニストの範疇には、個々のジアステレオマー及び/又はそれらの混合物も含まれる。更に、本発明のCRF1受容体アンタゴニストの範疇にはその立体異性体も含まれる。

コルチコトロピン放出因子（CRF）は視床下部由来の神経ペプチドである。視床下部から放出されたCRFは、下垂体のCRF受容体に結合し、下垂体から血中への副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の放出を促進する。下垂体から放出されたACTHは、副腎皮質を刺激し、種々の副腎皮質ホルモンの産生と分泌を促進する。

CRF受容体には、タイプ1型及びタイプ2型があり、タイプ2型は更に $\alpha$ 型及び $\beta$ 型に分類される。CRF受容体は脳及び下垂体の他にも発現が認められており、例えば、CRFタイプ2型受容体は心筋及び骨格筋に発現している。そして、既述したように、CRFタイプ1型受容体（CRF1受容体）はマウスの皮

膚の毛組織にも発現していることが確認されている（F A S E B 1 2 , 2 8 7 – 2 9 7 (1 9 9 8) ）が、発毛における C R F の役割は未だ明らかにされていない。

本発明者らは、 C R F の作用に拮抗する C R F 受容体アンタゴニストが、皮膚／毛包角化細胞や毛乳頭細胞の増殖、分化あるいはアポトーシスなどを介して毛の成長を調節する可能性があると考え、鋭意研究を重ねた。その結果、 C R F 1 受容体アンタゴニストが角化細胞増殖促進活性を有し、育毛剤として有用であることを見出した。

すなわち、本発明の育毛剤は、 C R F 1 受容体アンタゴニストを有効成分とすることに大きな技術的特徴を有する。ここで、 C R F 1 受容体アンタゴニストとしては C R F 1 受容体に拮抗作用を有するすべての化合物を含む。また、 C R F はコルチコトロピン放出ホルモン（C R H）、A C T H 放出因子あるいはコルチコリベリンと同義であり、本発明の C R F 受容体アンタゴニストは C R H 受容体アンタゴニスト、A C T H 放出因子受容体アンタゴニスト及びコルチコリベリン受容体アンタゴニストも包含する。

本明細書において用いられる「育毛剤」という用語は、発毛誘導、毛成長促進脱毛予防などの目的で使用される医薬品、医薬部外品及び化粧品を意味しているが、この用語は最も広義に解釈する必要があり、いかなる意味においても限定的に使用してはならない。本発明の育毛剤を医薬として用いる場合、適用対象としては、例えば円形脱毛症や男性型脱毛症の治療及び／又は予防などを挙げることができるが、本発明の育毛剤の適用対象はこれらに限定されることはない。

本発明の育毛剤における C R F 1 受容体アンタゴニストの配合量は、製剤全体の 0. 0 0 0 1 ~ 1 0 重量%、好ましくは 0. 0 0 1 ~ 5 重量%、更に好ましくは 0. 0 0 1 ~ 1 重量%である。0. 0 0 0 1 重量%未満では育毛効果の面で十分でなく、1 0 重量%を超えると他の配合成分との関連で製剤設計が困難となるからである。

本発明の育毛剤は、外用又は経口で投与することができる。

本発明の育毛剤の形態は特に限定されるものではないが、外用で使用する場合は、 C R F 1 受容体アンタゴニスト、例えば一般式（I）の化合物を有効成分と

する育毛剤は水溶性組成物の形態で提供されることが好ましい。このような水溶性組成物の製造には、一般的には、医薬品、医薬部外品又は化粧品の製造に用いられる各種の添加物を用いることができる。本発明の育毛剤は、例えばヘアトニック、ヘアオイル、ヘアムース、ゲルなどの調髪用組成物、シャンプー、リンスなどの洗髪用組成物、或いは軟膏などとして提供することが可能である。

また、経口で使用する場合は、C R F 1受容体アンタゴニスト、例えば一般式(I)の化合物、を製剤上許容しうる担体(賦形剤、結合剤、崩壊剤、香味剤、矯臭剤、乳化剤など)、希釈剤、溶解補助剤などと配合して得られる医薬組成物を通常の方法に従って製剤して得られる錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤などの形態として提供することが望ましい。

#### 図面の簡単な説明

図1は、抗C R F受容体抗体を用いてアカゲザル頭皮毛包を免疫染色したサンプルの写真である。

図2は、C R F 1受容体アンタゴニストが角化細胞増殖促進活性を有することを示すグラフである。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、図面を参照しつつ本発明を実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

#### 実験例1：抗C R F受容体抗体によるサル頭皮の免疫染色

アカゲザル(オス)の頭頂部から頭皮を採取し、10%中性ホルマリンを用いて室温で固定した。次に、そのパラフィン切片を作製し、1%BSA添加PBSを加え、室温で60分間放置した。そして、抗C R F受容体抗体C R F-R I(サンタクルズ)1 $\mu$ g/mlと4°Cで一晩反応させ、続いてビオチン化抗ヤギIgG抗体を反応させた。その後、ABC standard kit(ベクター)と反応させ、AEC substrate(シグマ)を用いて発色させた。その結果、アカゲザル頭皮毛組織の外根鞘領域の毛包角化細胞に特異的なポジテ

イブ反応が認められた（図1）。

### 実験例2：C R F 1受容体アンタゴニストの角化細胞増殖促進活性

正常ヒト表皮角化細胞（クラボウ社）を角化細胞増殖培地KGM-2（三光純薬）を用いて培養を行なった。

継代2回目の表皮角化細胞を、 $1.5 \times 10^4 \text{ cells/we 11}$ となるよう24穴プレートに播種し、KGM-2中で一晩培養した。培地を、増殖因子無添加の基礎培地KBM-2（三光純薬）に交換し、さらに6時間前培養を行った。

その後、C R F 1受容体アンタゴニストである2-[N-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジンを培地に添加し72時間培養を行い、培養終了時の細胞数をC e 11

counting kit（和光純薬）を用いて測定した。2つの異なるC R F 1受容体アンタゴニストの濃度（ $0.3 \mu\text{g/ml}$ 、 $1 \mu\text{g/ml}$ ）のサンプルと、C R F 1受容体アンタゴニスト無添加のサンプルについて測定を行った。

細胞数の測定は具体的には以下のように行われた。すなわち、培養終了2時間前に培地の1/10量のWST-1試薬を培地に添加し、培養終了時、培地の吸光度（O. D.  $450\text{nm}/690\text{nm}$ ）を測定した。細胞数と吸光度は、細胞数 $0.25 \sim 8 \times 10^4 \text{ cells/we 11}$ の範囲で正の相関関係が認められることから、その相関係数を用いて細胞数を計算した。

その結果、C R F 1受容体アンタゴニストである2-[N-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジンが角化細胞の増殖促進活性を有することが明らかになった（図2）。図中の値は各群3we 11の平均値である。対照群とC R F 1受容体アンタゴニスト添加群との比較にはスチューデントのt検定を用いた。

上記実験例により、C R F受容体が靈長類の頭皮の毛包角化細胞に発現していること、さらにC R F 1受容体アンタゴニストが角化細胞増殖促進活性を有することが示された。

### 産業上の利用可能性

C R F 1受容体アンタゴニスト、例えばC R F 1受容体アンタゴニスト活性を有する一般式（I）の化合物又はその医薬上許容される塩は、新規な作用機序による育毛剤として有用である。

17  
請 求 の 範 囲

1. C R F 1受容体アンタゴニストを有効成分とする育毛剤。

2. C R F 1受容体アンタゴニストが式(I)



[上記式中、

Aは式 $CHR^1R^2$ （式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基を示す）で表される基、

式 $NR^1R^2$ （式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同義である）で表される基、

式 $NHCHR^1R^2$ （式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同義である）で表される基、

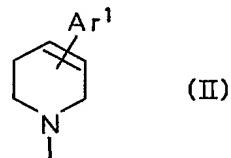
式 $OR^3$ （式中、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基を示す）で表される基、

ピペリジノ基、

モルホリノ基、

ピペラジノ基、又は、

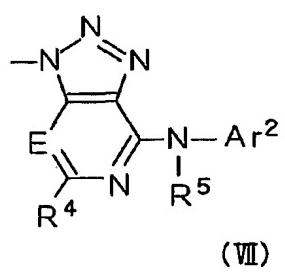
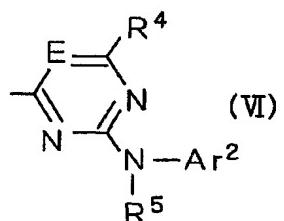
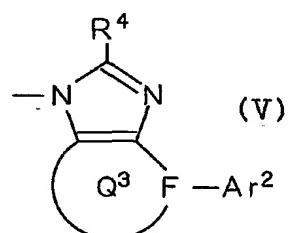
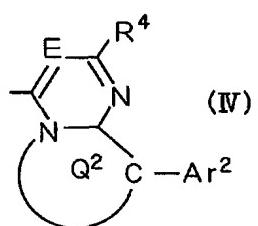
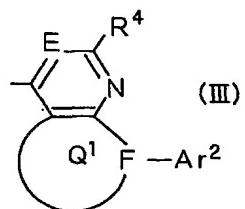
下記式(II)

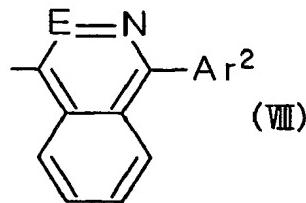


(式中、 $Ar^1$ はハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基及びトリフルオロメチル基から選ばれる同一もしくは異なる置換基を1～3個有するか、もしくは置換基を有しないアリール基又はヘテロアリール基を示す）で表される基のいずれかであり、

並びに、

Zは下記式(III)～(VIII)





(各式中、

$R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基を示す)で表される基を示し；

$Ar^2$ はハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基及び式 $N(R^7)R^8$  (式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は同一又は異なって水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を示す)で表される基から選ばれる同一もしくは異なる置換基を1～3個有するか、もしくは置換基を有しないフェニル基を示し；

環 $Q^1$ はハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基及びチオキソ基から選ばれる同一もしくは異なる置換基を1～3個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、イソオキサゾール環、イソチアゾール環、ピラゾール環、フラン環、チオフェン環、チアゾリン環、イミダゾリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、トリアゾール環又はピロール環を示し；

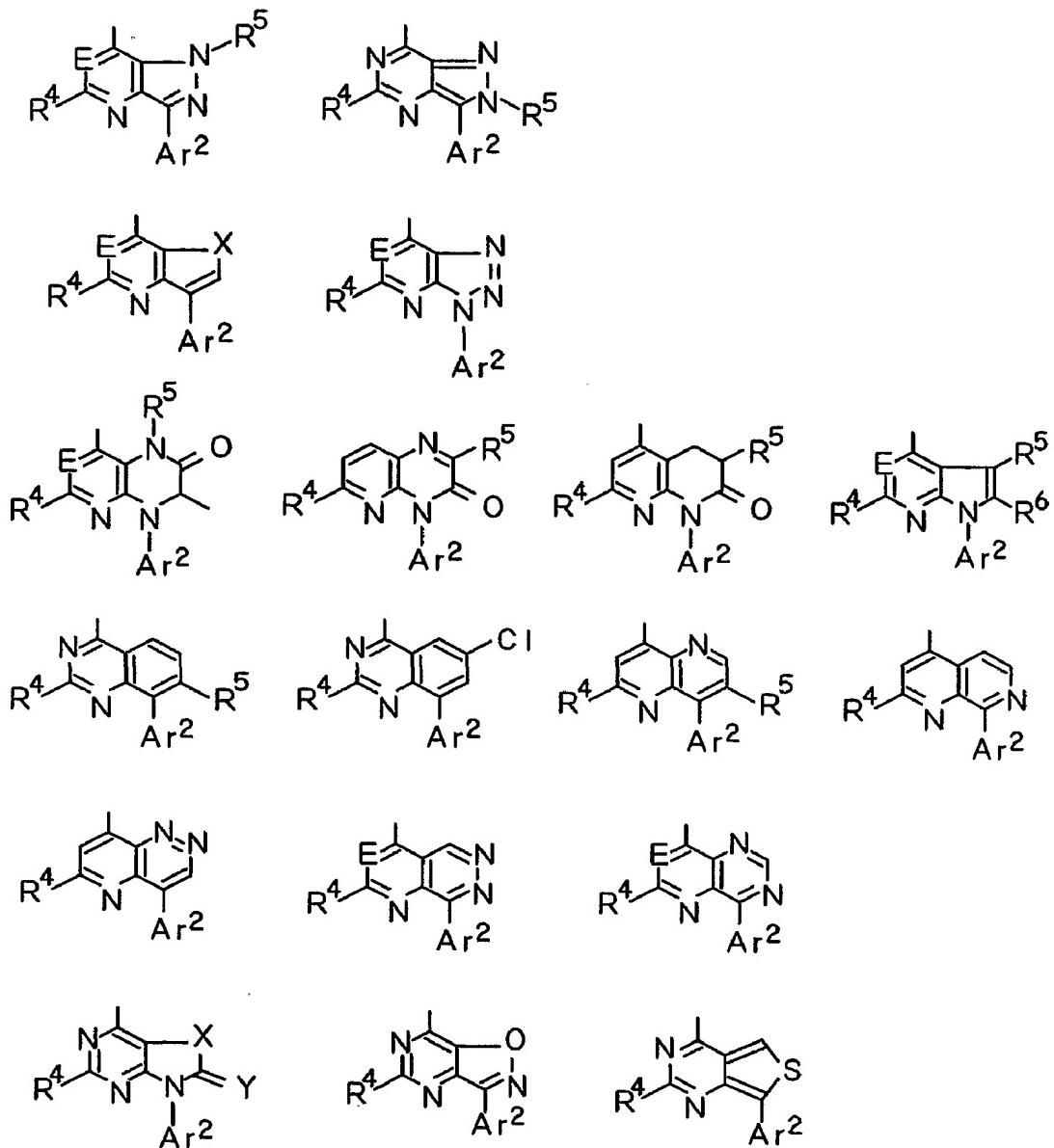
環 $Q^2$ はハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキル基から選ばれる置換基を有するか、もしくは置換基を有しないピロール環、イミダゾール環又はピラゾール環を示し；

環 $Q^3$ はハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基及びチオキソ基から選ばれる同一もしくは異なる置換基を1～3個有するか、もしくは置換基を有しないピラゾール環又はピリミジン環を示し；

EはN又はCHを示し；及び

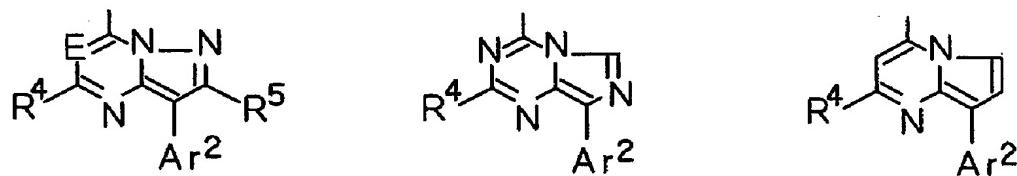
FはN又はCを示す)で表されるヘテロ環基のいずれかである]により表される化合物、その医薬上許容される塩又は水和物であることを特徴とする請求項1記載の育毛剤。

3. 前記式(III)で表されるヘテロ環基が



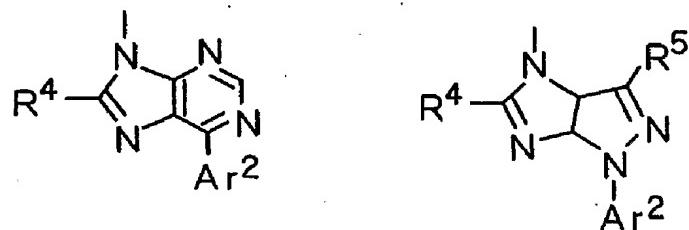
[各式中、Ar<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記と同義であり、R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基又はC<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、XはS又はN—R<sup>5</sup>を示し、及び、YはO又はSを示す]のいずれかであることを特徴とする請求項2記載の育毛剤。

#### 4. 前記式(IV)で表されるヘテロ環基が



[各式中、Ar<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記と同義である]のいずれかであることを特徴とする請求項2記載の育毛剤。

5. 前記式(V)で表されるヘテロ環基が



[各式中、Ar<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記と同義である]のいずれかであることを特徴とする請求項2記載の育毛剤。

6. 前記式(I)の化合物が、

2-[N-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン、  
 2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン、  
 2-[N-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[5-(2-メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン、  
 6-[4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-2-メチル-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)

プリン、

- 4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、  
4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5,6-トリメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、  
7-[ビス-(2-メトキシエチル)アミノ]-3-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-5-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン、  
2-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピル)アミノ-4-(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ-6-メチル-[1,3,5]トリアジン、  
4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピル)アミノ-6-(2,4,6-トリクロロフェニル)アミノ-2,5-ジメチルピリミジン、  
5-クロロ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピル)アミノ-6-(2,4,6-トリクロロフェニル)アミノ-2-メチルピリミジン、  
2-[N-(2-ブロモ-4,6-ジメトキシフェニル)-N-エチル]アミノ-4,6-ジメチルピリミジン、  
2-[N-(2-ブロモ-4,6-ジメトキシフェニル)-N-エチル]アミノ-4-メチル-6-モルホリノ-[1,3,5]トリアジン  
7-(2-ブロモ-4,6-ジメトキシフェニル)-2,4-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、  
7-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピル)アミノ-2,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン、  
4-[N-(1-エチルプロピル)アミノ]-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノリン、  
4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2,4-ジクロロフェニル)キノリン、  
5-メチル-7-(N,N-ジプロピルアミノ)-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン、

- 23
- 7-(1-エチルプロポキシ)-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、
- 7-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2, 5-ジメチル-3-(2, 4-ジクロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、
- 7-[N-(2-メトキシエチル)-N-プロピルアミノ]-2, 5-ジメチル-3-(2, 4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、
- 7-[N-(1-エチルプロピル)アミノ]-2, 5-ジメチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、
- 4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)イソキノリン、
- 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-メチル-7-(N, N-ジプロピルアミノ)ピロロ[1, 2-a]ピリミジン、
- 6-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-9-ジシクロプロピルメチル-8-エチルプリン、
- 5-エチル-3-メチル-4-(1-メチルブチル)-1-(2, 4, 6-トリクロロフェニル)-1, 3a, 4, 6a-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピラゾール、
- 5-エチル-3-メチル-4-(1-メチルブチル)-1-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-1, 3a, 4, 6a-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピラゾール、
- 3-[(R)-(1-メトキシメチル)プロピル]-5-メチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)アミノ-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン、
- 3-(1-プロピル)ブチル-5-メチル-7-(2-ブロモ-4-イソプロピル-6-メトキシフェニル)アミノ-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン、
- 1-(1-エチル)プロピル-6-メチル-4-(2-クロロ-4, 6-ジメチルフェニル)アミノ-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]ピリジン、
- 1-(1-エチル)プロピル-6-メチル-4-(2, 4-ジブロモフェニル)

24

アミノー 1 H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] ピリジン、  
 1- (1-メトキシメチル) プロピル-6-メチル-4- (2-メチル-4-メトキシフェニル) アミノ-1 H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] ピリジン、  
 4- (1-メトキシメチル-2-メトキシエチルアミノ) -2, 7-ジメチル-8- (2, 4-ジクロロフェニル) -ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン、  
 5-メチル-7- (N, N-ジプロピルアミノ) -2-メチル-3- (2, 4-ジクロロフェニル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、  
 3- (2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル) -5-メチル-7-モルホリノ-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2-チオン、  
 9- (2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル) -6- (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) -2, 7-ジメチル-7, 9-ジヒドロプリン-8-オノン、  
 9- (2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル) -6- (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) -2, 7-ジメチル-7, 9-ジヒドロプリン-8-チオン、  
 4- (1-エチルプロポキシ) -2, 6-ジメチル-2- (2, 4, 6-トリメチルフェニノキシ) ピリミジン、  
 4-ピペラジニル-3, 6-ジメチル-1- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピロロ [2, 3-b] ピリジン、及び  
 3- (2, 4-ジクロロフェニル) -5-メチル-7- (3-ペンチル) アミノ-イソオキサゾール [4, 5-d] ピリミジン  
 からなる群から選択されることを特徴とする請求項 2 記載の育毛剤。

7. 育毛剤の製造のための C R F 1 受容体アンタゴニストの使用。

## 8. C R F 1受容体アンタゴニストが式(I)



[上記式中、

$A$ は式 $CHR^1R^2$ （式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基を示す）で表される基、

式 $NR^1R^2$ （式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同義である）で表される基、

式 $NHCHR^1R^2$ （式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同義である）で表される基、

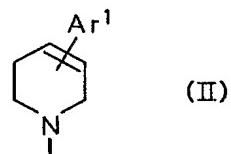
式 $OR^3$ （式中、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基を示す）で表される基、

ピペリジノ基、

モルホリノ基、

ピペラジノ基、又は、

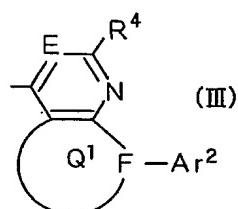
下記式(II)

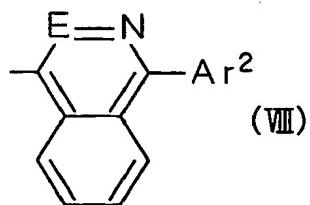
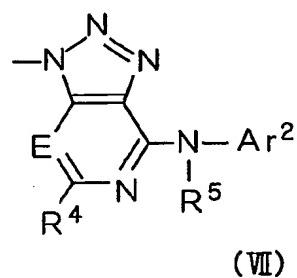
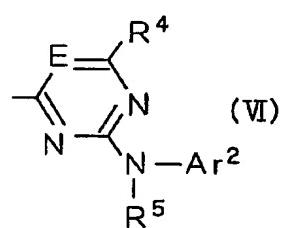
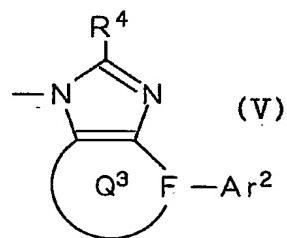
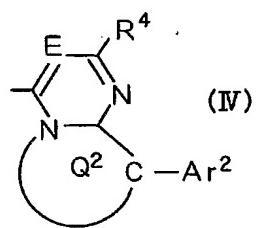


（式中、 $Ar^1$ はハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基及びトリフルオロメチル基から選ばれる同一もしくは異なる置換基を1～3個有するか、もしくは置換基を有しないアリール基又はヘテロアリール基を示す）で表される基のいずれかであり、

並びに、

$Z$ は下記式(III)～(VIII)





(各式中、

$R^4$  及び  $R^5$  は、それぞれ、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基

又は $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基を示す)で表される基を示し;  
 $A_r^2$ はハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基及び式 $N(R^7)R^8$  (式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は同一又は異なって水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を示す)で表される基から選ばれる同一もしくは異なる置換基を1~3個有するか、もしくは置換基を有しないフェニル基を示し;

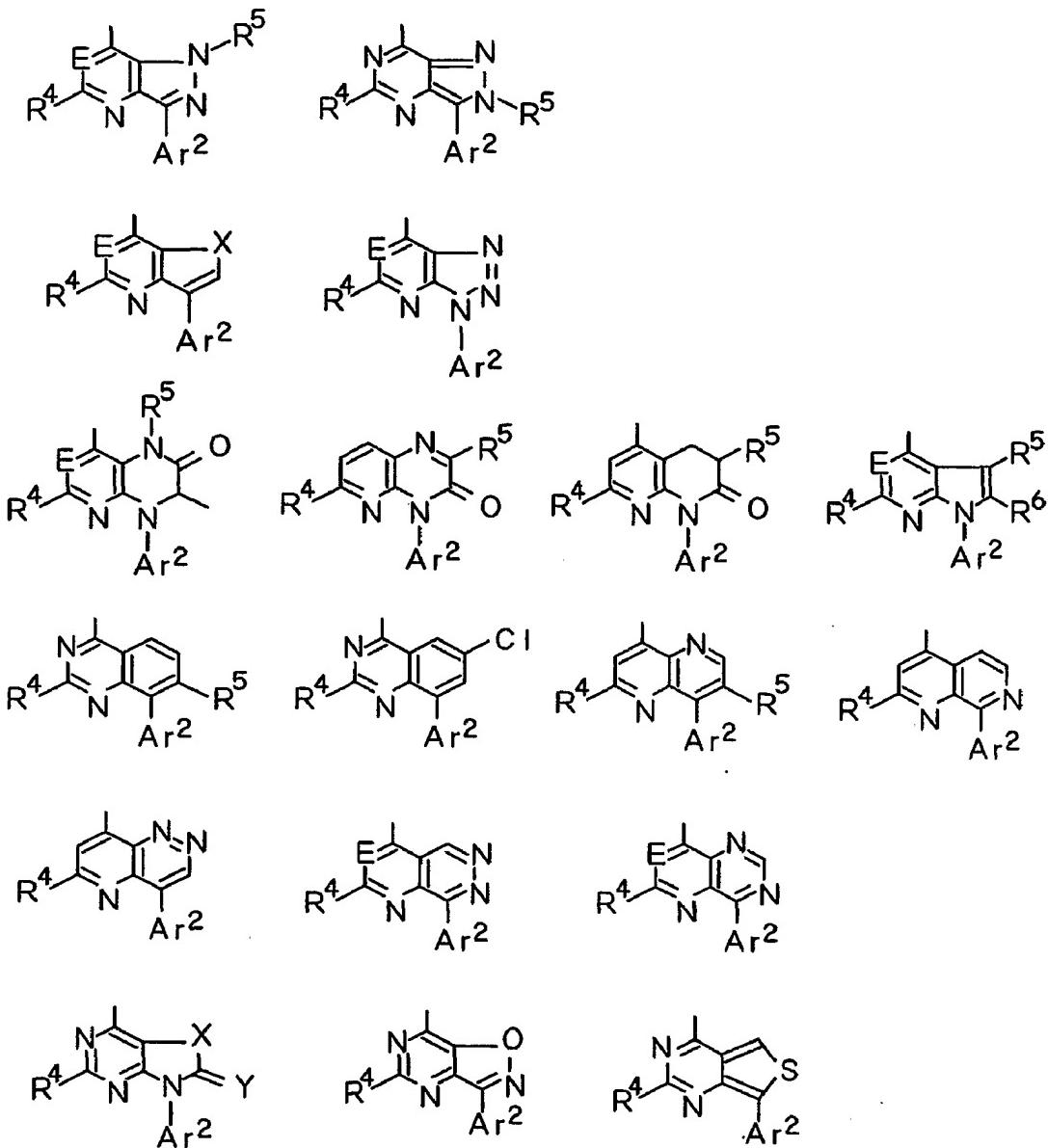
環 $Q^1$ はハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基及びチオキソ基から選ばれる同一もしくは異なる置換基を1~3個有するか、もしくは置換基を有しないベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、イソオキサゾール環、イソチアゾール環、ピラゾール環、フラン環、チオフェン環、チアゾリン環、イミダゾリン環、ピペラジン環、ピペリジン環、トリアゾール環又はピロール環を示し;

環 $Q^2$ はハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキル基から選ばれる置換基を有するか、もしくは置換基を有しないピロール環、イミダゾール環又はピラゾール環を示し;  
 環 $Q^3$ はハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基及びチオキソ基から選ばれる同一もしくは異なる置換基を1~3個有するか、もしくは置換基を有しないピラゾール環又はピリミジン環を示し;

$E$ はN又はCHを示し;及び

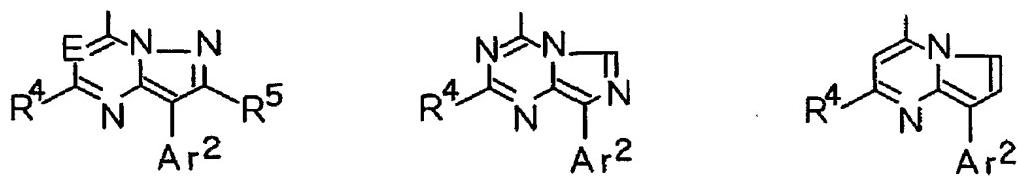
$F$ はN又はCを示す)で表されるヘテロ環基のいずれかである]により表される化合物、その医薬上許容される塩又は水和物である請求項7記載の使用。

#### 9. 前記式(III)で表されるヘテロ環基が



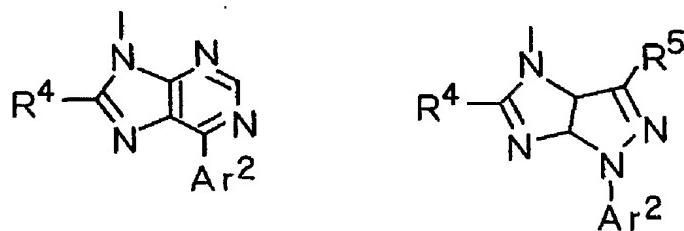
[各式中、 $Ar^2$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は前記と同義であり、 $R^6$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基又は $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基を示し、 $X$ はS又は $N-R^5$ を示し、及び、 $Y$ はO又はSを示す] のいずれかである請求項8記載の使用。

10. 前記式(IV)で表されるヘテロ環基が



[各式中、Ar<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記と同義である]のいずれかであることを特徴とする請求項8記載の使用。

1 1. 前記式(V)で表されるヘテロ環基が



[各式中、Ar<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記と同義である]のいずれかであることを特徴とする請求項8記載の使用。

1 2. 前記式(I)の化合物が、

- 2 - [N - (2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル) - N - エチルアミノ] - 4 - [4 - (3-フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン-1-イル] - 6 - メチルピリミジン、  
 2 - [N - (2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル) - N - エチルアミノ] - 4 - [4 - (3-フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン-1-イル] - 6 - メチルピリミジン、  
 2 - [N - (2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル) - N - エチルアミノ] - 4 - [5 - (2-メチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン-1-イル] - 6 - メチルピリミジン、  
 6 - [4 - (4-クロロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン-1-イル] - 2 - メチル-9 - (2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)

プリン、

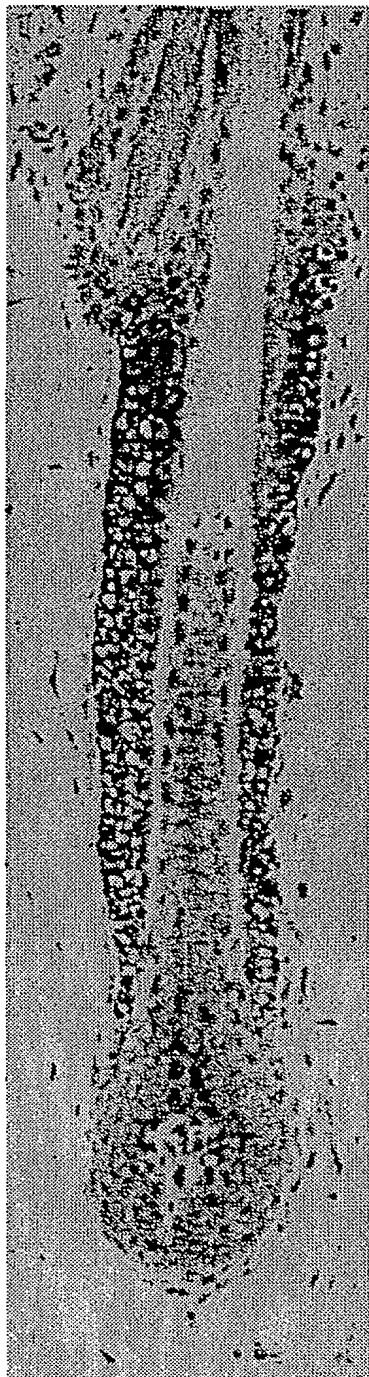
- 4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、  
4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5,6-トリメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、  
7-[ビス-(2-メトキシエチル)アミノ]-3-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-5-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン、  
2-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピル)アミノ-4-(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ-6-メチル-[1,3,5]トリアジン、  
4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピル)アミノ-6-(2,4,6-トリクロロフェニル)アミノ-2,5-ジメチルピリミジン、  
5-クロロ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピル)アミノ-6-(2,4,6-トリクロロフェニル)アミノ-2-メチルピリミジン、  
2-[N-(2-ブロモ-4,6-ジメトキシフェニル)-N-エチル]アミノ-4,6-ジメチルピリミジン、  
2-[N-(2-ブロモ-4,6-ジメトキシフェニル)-N-エチル]アミノ-4-メチル-6-モルホリノ-[1,3;5]トリアジン  
7-(2-ブロモ-4,6-ジメトキシフェニル)-2,4-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、  
7-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピル)アミノ-2,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン、  
4-[N-(1-エチルプロピル)アミノ]-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノリン、  
4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2,4-ジクロロフェニル)キノリン、  
5-メチル-7-(N,N-ジプロピルアミノ)-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン、

- 31
- 7-(1-エチルプロポキシ)-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、
- 7-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2, 5-ジメチル-3-(2, 4-ジクロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、
- 7-[N-(2-メトキシエチル)-N-プロピルアミノ]-2, 5-ジメチル-3-(2, 4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、
- 7-[N-(1-エチルプロピル)アミノ]-2, 5-ジメチル-3-(2-メチル-4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、
- 4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)イソキノリン、
- 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-メチル-7-(N, N-ジプロピルアミノ)ピロロ[1, 2-a]ピリミジン、
- 6-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-9-ジシクロプロピルメチル-8-エチルプリン、
- 5-エチル-3-メチル-4-(1-メチルブチル)-1-(2, 4, 6-トリクロロフェニル)-1, 3a, 4, 6a-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピラゾール、
- 5-エチル-3-メチル-4-(1-メチルブチル)-1-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-1, 3a, 4, 6a-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピラゾール、
- 3-[ (R) -(1-メトキシメチル) プロピル] -5-メチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) アミノ-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-d] ピリミジン、
- 3-(1-プロピル) ブチル-5-メチル-7-(2-ブロモ-4-イソプロピル-6-メトキシフェニル) アミノ-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-d] ピリミジン、
- 1-(1-エチル) プロピル-6-メチル-4-(2-クロロ-4, 6-ジメチルフェニル) アミノ-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-c] ピリジン、
- 1-(1-エチル) プロピル-6-メチル-4-(2, 4-ジブロモフェニル)

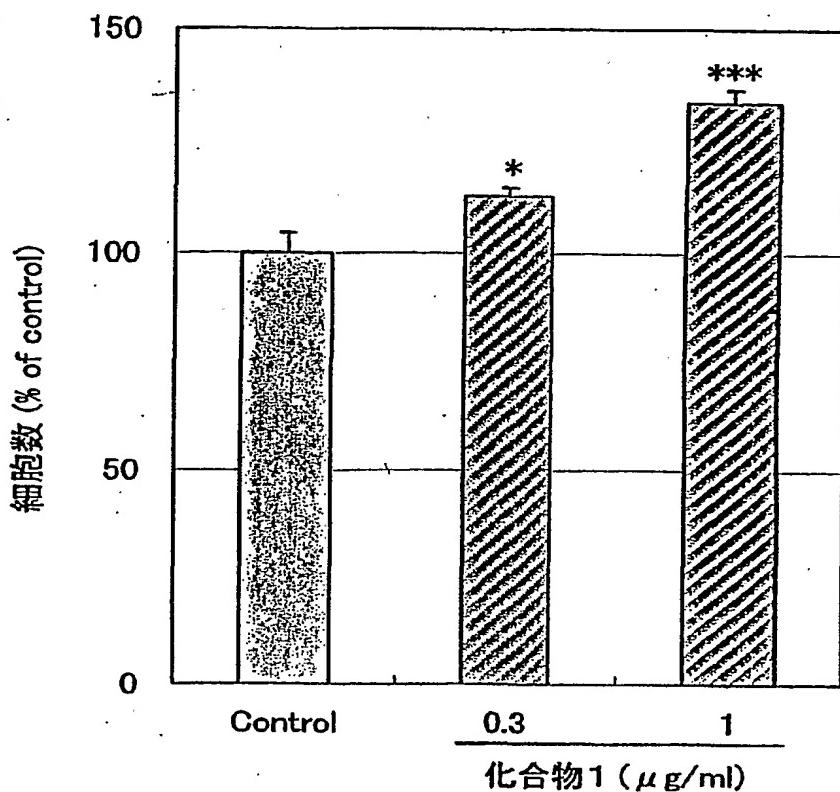
アミノー<sup>32</sup>1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]ピリジン、  
1-(1-メトキシメチル)プロピル-6-メチル-4-(2-メチル-4-メ  
トキシフェニル)アミノ-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]ピリ  
ジン、  
4-(1-メトキシメチル-2-メトキシエチルアミノ)-2, 7-ジメチル-  
8-(2, 4-ジクロロフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]ト  
リアジン、  
5-メチル-7-(N, N-ジプロピルアミノ)-2-メチル-3-(2, 4-  
ジクロロフェニル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、  
3-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-5-メチル-7-モルホリノ  
-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2-チオン、  
9-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-6-(N-シクロプロピルメ  
チル-N-プロピルアミノ)-2, 7-ジメチル-7, 9-ジヒドロプリン-8  
-オン、  
9-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-6-(N-シクロプロピルメ  
チル-N-プロピルアミノ)-2, 7-ジメチル-7, 9-ジヒドロプリン-8  
-チオン、  
4-(1-エチルプロポキシ)-2, 6-ジメチル-2-(2, 4, 6-トリメ  
チルフェニノキシ)ピリミジン、  
4-ピペラジニル-3, 6-ジメチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニ  
ル)ピロロ[2, 3-b]ピリジン、及び  
3-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-メチル-7-(3-ペンチル)アミノ  
-イソオキサゾール[4, 5-d]ピリミジン  
からなる群から選択される請求項8記載の使用。

1 / 2

第 1 図



第2図



化合物1 : 2 - [N - (2 - メチルチオ - 4 - イソプロピルフェニル) -  
N - エチルアミノ] - 4 - [4 - (3 - フルオロフェニル) -  
1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル] -  
6 - メチルピリミジン

\* :  $P < 0.05$

\*\*\* :  $P < 0.001$

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07537

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K7/06, A61K45/00, A61P17/14, A61P43/00 // A61K31/506, A61K31/519, A61K31/505, A61K31/47, A61K31/4365, A61K31/472, A61K31/4188, A61K31/437, A61K31/5377, A61K31/52, C07D215/42, C07D217/22, C07D239/42, C07D239/48, C07D401/04, C07D471/04, C07D473/34, C07D487/04, C07D495/04, C07D498/04, C07D513/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K7/06, A61K31/00-80

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), JOIS (JICST)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Andrzej Slominski et al., "The expression of proopiomelanocortin (POMC) and of corticotropin releasing hormone receptor (CRH-R) genes in mouse skin", Biochim. Biophys. Acta (1996), 1289(2), 247-51	1,7 1-12
X	Rose J. et al., "Adrenocorticotropic hormone (ACTH) but not alpha-melanocyte stimulating hormone (alpha-MSH) as a mediator of adrenalectomy induced hair growth in mink", J. Invest. Dermatol. (1998), 110 (4), 456-7	1,7 1-12
X	JP 11-180958 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 06 July, 1999 (06.07.99), Par. No. [0013] (Family: none)	1,7 1-12
PX	WO 01/042247 A1 (EISAI CO., LTD.), 14 June, 2001 (14.06.01), entire description & JP 2001-233876	1,7

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
30 November, 2001 (30.11.01)Date of mailing of the international search report  
11 December, 2001 (11.12.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/07537

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98/42699 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 October, 1998 (01.10.98), entire description & EP 976745 A1 & AU 9865175 A1 & JP 11-228568 & US 6187781 A	1-12
Y	JP 2000-63277 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 February, 2000 (29.02.00), entire description (Family: none)	1-12
Y	JP 2000-86663 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 March, 2000 (28.03.00), entire description (Family: none)	1-12

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. 7 A61K7/06, A61K45/00, A61P17/14, A61P43/00 // A61K31/506, A61K31/519, A61K31/505, A61K31/47, A61K31/4365, A61K31/472, A61K31/4188, A61K31/437, A61K31/5377, A61K31/52, C07D215/42, C07D217/22, C07D239/42, C07D239/48, C07D401/04, C07D471/04, C07D473/34, C07D487/04, C07D495/04, C07D498/04, C07D513/04

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. 7 A61K7/06, A61K31/00-80

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), JICST(JICST)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリーエ	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	Andrzej Slominski et al., "The expression of proopiomelanocortin(POMC) and of corticotropin releasing hormone receptor(CRH-R) genes in mouse skin", Biochim. Biophys. Acta (1996), 1289(2), 247-51	1, 7 1-12
X Y	Rose J. et al., "Adrenocorticotropic hormone (ACTH) but not alpha-melanocyte stimulating hormone (alpha-MSH) as a mediator of adrenalectomy induced hair growth in mink.", J. Invest. Dermatol. (1998), 110 (4), 456-7	1, 7 1-12

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリーエ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 30.11.01	国際調査報告の発送日 11.12.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 高岡 裕美 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

## C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-180958 A (山之内製薬株式会社)	1, 7
Y	6.7月.1999 (06.07.99) 【0013】を参照 ファミリーなし	1-12
PX	WO 01/042247 A1 (エーザイ株式会社) 14.6月.2001 (14.06.01) 文献全体 &JP 2001-233876 A	1, 7
Y	WO 98/42699 A1 (大正製薬株式会社) 1.10月.1998 (01.10.98) 文献全体 &EP 976745 A1 &AU 9865175 A1 &JP 11-228568 A &US 6187781 A	1-12
Y	JP 2000-63277 A (大正製薬株式会社) 29.2月.2000 (29.02.00) 文献全体 ファミリーなし	1-12
Y	JP 2000-86663 A (大正製薬株式会社) 28.3月.2000 (28.03.00) 文献全体 ファミリーなし	1-12